

XRCC1 基因多态性与胃癌易感性关系的研究进展

徐加成¹ 刘爱武² 时昌文²

(1 山东中医药大学 济南 250014; 2 山东省千佛山医院 济南 250014)

关键词: XRCC1; 基因多态性; 胃癌; 研究进展

中图分类号: R 730.2

文献标识码: A

文献编号: 1671-4040(2006)02-0091-02

胃癌是消化道最常见的恶性肿瘤, 胃癌发生发展与其他恶性肿瘤一样属多因素、多步骤、多阶段和多基因改变过程, 研究显示许多基因在肿瘤的发生发展中起着关键性的作用, DNA 作为一种遗传物质, 承担着传递遗传信息的重要任务, 必须保持相对的稳定性。然而 DNA 是一种相对比较活跃的物质, 会发生自发性的损害, 另外, DNA 还必须承受来自内外环境的一些伤害, 这些损伤打破了 DNA 的相对稳定性, 就会导致一些突变的积聚, 进而可能导致肿瘤的发生^[1]。DNA 修复系统通过逆转 DNA 损伤, 在维持正常的细胞进程和基因的稳定性方面发挥着关键的作用, 从而保证了生命系统的正常运行。DNA 损伤修复是一个多种酶和蛋白质参与的复杂过程, 一旦相关修复基因发生突变, 就会导致整个基因组 DNA 修复能力下降, 从而引起包括癌变在内的不良后果。DNA 修复基因的多态性可改变修复酶的结构并影响其肿瘤易感性。

人类 X 射线交错互补修复基因 1 (X-ray repair cross complementing gene1, XRCC1) 是第一个分离到的影响细胞对电离辐射敏感性的哺乳动物基因, 它广泛参与 DNA 损伤的修复^[2]。XRCC1 是目前研究较多的一种 DNA 修复基因, 研究显示它的表达异常和多种恶性肿瘤的发生有关。本文就 XRCC1 多态性与胃癌易感性的关系作一综述。

1 XRCC1 的功能

人类 XRCC1 基因位于 19 号染色体的长臂 (q 13.2 q 13.3)^[3], 全长 33kb, 包含 17 个外显子。XRCC1 蛋白质共分

2002, 18(6): 484~487

[15] 郑承红. 中药复方治疗大鼠糖尿病及其周围神经病变的实验研究[J]. 中国中医药杂志, 2001, 8(2): 95

[16] 卜献春, 孙兆泉, 首弟武. 足浴疗法对糖尿病鼠的疗效机制探讨[J]. 湖南中医药导报, 1999, 5(1): 33~34

[17] 王昕, 王宏才, 田德泉. 渴痹康对糖尿病大鼠坐骨神经中 cAMP、cGMP 含量的影响[J]. 中国中医基础医学杂志, 2000, 6(2): 20~22

[18] 王昕, 张人伶, 孟卓. App17 肽对糖尿病大鼠坐骨神经中钠 - 钾 ATP 酶活性的影响[J]. 基础医学与临床, 2000, 20(4): 30

[19] 陆灏, 叶伟成. 灵异胶囊对糖尿病大鼠坐骨神经 Na⁺-K⁺ ATPase 酶活性的影响[J]. 中国临床康复, 2002, 6(20): 3 103~3 105

[20] 王新嘉, 何国芬, 克明, 等. 槲皮素对糖尿病大鼠周围神经病变的保护作用[J]. 中国药理学与毒理学杂志, 1997, 11(3): 233~234

[21] Kihara M, Schmelzer JD, Poduslo JF, et al. Aminoguanidine effects on nerve blood flow, vascular permeability, electrophysiology, and oxygen free radicals [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 1991, 88(14): 610~611

[22] Sima AA, Lattimer SA, Yagihashi S, et al. Axo-glial dysjunction A novel structural lesion that accounts for poorly reversible slowing of nerve conduction in the spontaneously diabetic bio-breeding rat[J]. J Clin Invest, 1986, 77(2): 474~484

[23] 郭赛珊, 唐代屹, 梁晓春, 等. 温筋通对链脲佐菌素糖尿病大鼠血糖及坐骨神经终末期糖基化终产物的影响[J]. 中国中西医结合杂志, 2002, 22(2): 119~121

[24] 梁晓春, 唐代屹, 郭赛珊, 等. 温筋通对链脲佐菌素糖尿病大鼠血

为 3 个功能域, 分别和不同的酶相互作用, 参与基因修复的不同步骤和类型。在 DNA 损伤修复过程中, XRCC1 的 N 末端与弯曲的缺损 DNA 的凹面相连, 而聚合酶 β 与 DNA 的凸面相连, 紧密包裹受损 DNA, 从而调节聚合酶 β 的结合活性和聚合活性, 保证精确有效地识别和修复 DNA^[4]。其它的两个功能域均为 breast cancer susceptibility protein 1 Cterminus (BRCT) 域。BRCT 域是一种低保守性的基序, 介导蛋白间的相互作用^[5]。XRCC1 C 端的 BRCT II 域与 DNA 连接酶 III 作用, XRCC1-DNA 连接酶 III 杂合二聚体通过 BRCT-BRCT 接触表面的盐键和疏水作用调节蛋白的相互作用^[6]。XRCC1 可能在聚合酶 β 与连接酶 III 间起架桥作用, 即通过聚合酶 β 填充核苷酸裂隙, 使连接酶 III 能立即封闭缺口, 完成修复^[7]。另一个功能域是居中的 BRCT-I 域, 研究显示它可以和 poly(ADP ribose) polymerase (PARP) 相互作用。PARP 是一种高丰度的核蛋白, 和断裂的 DNA 双链 (double strands break, DSB) 及单链 (single strand break, SSB) 有极高的亲和性^[8]。

XRCC1 的 3 个功能域的结构和作用提示, XRCC1 主要参与 DNA 修复反应中的碱基切除修复和单链断裂修复, 研究显示, XRCC1 参与稳定 DNA 多聚酶 β , 通过蛋白相互作用参与碱基切除修复、连接及调节 DNA 连接酶 III 的活性, 参与 PARP 的调控。另外, XRCC1 不仅和 DNA 多聚酶 β , DNA 连接酶 III 以及 PARP 单独作用, 还可能介导它们三者间的相互作用, 形成复杂的功能体, 在 DNA 修复体系及其它细胞功能方面起着更为广泛而复杂的作用。

糖坐骨神经终末期糖化终产物受体 mRNA 表达的调节[J]. 中国糖尿病杂志, 2002, 10(4): 219~221

[25] Brewster WJ, Fernyhough P, Diemel LT, et al. Diabetic neuropathy, nerve growth factor and other neurotrophic factors [J]. Trends Neurosci, 1994, 17: 321

[26] Thomas PK. Growth factors and diabetic neuropathy [J]. Diabetic Medicine, 1994, 11: 732

[27] Hellweg H, Hartung HD. Endogenous levels of nerve growth factor (NGF) are altered in experimental diabetes mellitus: a possible role for NGF in the pathogenesis of diabetic neuropathy [J]. Journal of Neurosci Res, 1990, 26: 258

[28] Faradjiv, Sotelo J. Lower serum levels of nerve growth factor in diabetic neuropathy [J]. Acta Neurol Scand, 1990, 81: 402

[29] Jakobsen J, Brimijoin S, Skau K, et al. Retrograde axonal transport of transmitter enzymes, fucose-labeled protein and nerve growth factor in streptozotocin diabetic rats [J]. Diabetes, 1981, 30: 797

[30] 贾军宏, 马学毅, 田东华, 等. 神经生长因子对糖尿病大鼠背根神经节神经细胞细丝蛋白变化的影响 [J]. 军医进修学院学报, 1998, 19(4): 259~261

[31] 贾军宏, 马学毅, 田东华, 等. 神经生长因子对糖尿病大鼠背根神经坐骨神经 P 物质变化的影响[J]. 解放军医学杂志, 1998, 23(6): 420~422

[32] 梁晓春. 糖尿病神经病变发病机制及其中西药干预的研究[J]. 中国中西医结合杂志, 2004, 24(6): 570~573

(收稿日期: 2005-09-02)

中医药治疗未破裂卵泡黄素化综合征的研究近况

卢洁¹ 施艳祝²

(1 南京中医药大学 江苏南京 210029;2 江苏省中医院 南京 210029)

关键词:未破裂卵泡黄素化综合征;中医药疗法;综述

中图分类号:R 711.52

文献标识码:B

文献编号:1671-4040(2006)02-0092-03

未破裂卵泡黄素化综合征(LUFS)是指卵泡成熟但不破裂,卵细胞未排出而原位黄素化,形成黄体并分泌孕激素,体效应器官发生一系列类似排卵周期的改变。它是无排卵性月经的一种特殊类型,其临床以不孕为主要表现,属于卵巢性不孕。中医尚无相应病名,多归属于“不孕证”的范畴。治疗上西医多以克罗米芬及超声下直接破卵等方法治疗,但效果不

2 XRCC1 基因多态性

在人类的 XRCC1 基因中现已发现 3 种氨基酸突变,分别位于密码子 194(Arg→Trp),280(Arg→His)和 399(Arg→Gln)位点^[9]。这些氨基酸突变在进化上具有高度保守性。这些突变使 XRCC1 可在人体形成 3 种基因型:野生型纯合子、突变型杂合子、突变型纯合子。突变型 R 194 Trp 和 R 280 His 发生在与 DNApolβ 和 PARP 作用域之间的连接区,而 R 399 Gln 突变是在 COOH 端与 PARP 作用域,即 BRCT1 域。他们的功能效应还未阐明,由于在多蛋白复合体的蛋白质交界面残基与活性中心相关残基在酶功能中有一定作用,很可能多态性会导致蛋白质有效性的改变。特别是 399 Gln 来源于嘧啶到嘌呤的核苷酸突变,且发生在与 PARP 连接的区域,可能影响复合物组成和修复效率。Lunn 等人^[10]报道,血型糖蛋白 A(glycophorinA,GPA)基因的 NN 突变在不同的 XRCC1 399 位点基因型中有差别,但对 194 和 280 位点的研究中没有发现这种差别,而 GPA 的 NN 突变频率可以反映 DNA 修复能力的变化,特别是在重组修复中。而类似的关系也在 XRCC1 各位点遗传多态性和 AFB1 DNA 加成物水平的关系中体现,提示了 399 Gln 多态性对 XRCC1 蛋白功能存在一定的影响,从而导致 DNA 修复能力的改变。

3 XRCC1 基因多态性与胃癌易感性

Shen 等^[11]在中国江苏省的 188 名胃癌病人和 166 名非胃癌对照研究发现携带 Gln 等位基因的个体与 Arg/Arg 基因型个体相比,胃癌相对危险性有所升高(OR=1.35,95%CI=0.98~2.39),OR 值位于临界水平,但不具有显著意义。而 Arg/Arg 基因型与 Arg/Trp 基因型和 Trp/Trp 基因型相比,患胃贲门癌的相对危险性显著增加 (OR=1.86,95% CI=1.09~3.20),提示 Trp 等位基因可能降低个体的胃贲门癌易感性。而 Lee 等^[12]在汉城的病例对照研究均未发现 XRCC1 的第 194、280 或 399 密码子基因多态与胃癌存在关联,但单倍型 A(194Trp,280Arg,399Arg)使发生胃癌的危险性降低,OR 值为 0.65 (95% CI=0.43 ~0.99); 单倍型 D (194 Arg,280Arg,399Arg)与胃癌无关联,OR 值为 1.57(95%CI=0.93~2.65),这些研究结果提示,用单倍型进行分析,可能更有利于估计 XRCC1 与胃癌易感性的关系。

4 结语

综上所述,DNA 修复基因 XRCC1 多态性与胃癌易感性关系的研究还处于起步阶段,各项研究结果差别较大,根据目前的研究,还很难在现有的研究的基础上建立起 XRCC1 多态性与胃癌易感性之间的确切关联。影响 DNA 修复基因

甚理想,且有一定的副作用。而中医近年来对肾主生殖、女性生殖生理轴及补肾活血促排卵的研究在本病的治疗中取得了很大的进展。现就本病的研究文献做一综述。

1 理论研究

中医学认为本综合征的发生与肾、肝、气血及冲任失调密切相关。肾藏精,主生殖发育,肝藏血,主疏泄调节,为“女”与胃癌易感性关系的因素较多,如(1)环境因素:如接触致癌物质的类型、剂量、时间等;(2)遗传因素:如不同 DNA 修复基因的多态性之间或同一 DNA 修复基因的不同多态性位点之间的交互作用等;(3)个体因素:如性别、年龄、生活习惯(吸烟、饮酒等)、营养状况等;(4)种族因素。再者,实验方法、有限的样本量、未知的混杂因素和修饰因素等都可能影响研究结果。因此,只有全面考虑影响结果的各种因素进行研究,才能建立起 XRCC1 多态性与胃癌易感性之间的确切关联,为胃癌的早期诊断、治疗和预防提供有效的措施。

参考文献

[1]吴一迁,崔恒宓,万曙光,等.乙型肝炎对 DNA 修复基因和肝癌发生的作用[J].肿瘤,2002,22(5): 379

[2]Cappelli E,Taylor R,Cevasco M,et al.Involvement of XRCC1 and DNA ligase III gene products in DNA base excision repair [J].J Biol Chem,1997,272(38): 23 970~23 975

[3]Siciliano M J,Carrano A V,Thompson L H,et al.Assignment of a human DNA repair gene associated with sister chromatid exchange to chromosome 19[J].Mutat Res,1986,174: 303

[4]Lee J M, Lee Y C, Yang S Y, et al. Genetic polymorphisms of XRCC1 and risk of the esophageal cancer [J]. Int J Cancer [J].2001,95 (4): 240~246

[5]Bork P,Hofmann K,Bucher P,et al.A superfamily of conserved domains in DNA damage responsive cell cycle checkpoint proteins [J].FASEBJ,1997,11: 68

[6]Dulic A,Bates P A,Zhang X,et al.BRCT domain interactions in the heterodimeric DNA repair protein XRCC1-DNA ligase III [J]. Biochemistry,2001,40(20): 5 906~5 913

[7]Masson M,Niedergang C,Schreiber V,et al.XRCC1 is specifically associated with poly (ADP ribose)polymerase and negatively regulates its activity following DNA damage [J].Mol Cell Biol,1998,18(6): 3 563~3 571

[8]Silva I D,Pelletier J D,Lagueux J,et al.Relative affinities of poly(ADP ribose)polymerase and DNA dependent protein kinase for DNA strand interruptions[J].Biochim Biophys Acta,1999,1430: 119

[9]Lamerdin J E,Montgomery M A,Stilwagen S A,et al.Genomic sequence comparison of the human and mouse XRCC1 DNA repair gene regions [J].Genomics,1995,25(2): 547~554

[10]Lunn RM,Langlois RG,Hsieh L L,et al.XRCC1 polymorphisms: effects on aflatoxin B1-DNA adducts and glycophorin A variant frequency[J].Cancer Res,1999,59:2 557

[11]Shen H, Xu Y,Qian Y,et al.Polymorphisms of the DNA repair gene XRCC1 and risk of gastric cancer in a Chinese population [J].Int J Cancer,2000,88(4): 601~606

[12]Lee S,Kim B,Choi J,et al.Genetic polymorphisms of XRCC1 and risk of gastric cancer[J].Cancer Lett,2002,187(1-2): 53~60

(收稿日期: 2005-10-31)